



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2010

---

## **Kontrazeption: 50 Jahre Pille : Ein Update zum Jubiläum**

Merki-Feld, G S

**Abstract:** In der Schweiz verhüten heute etwa 35% der Frauen im fertilen Alter mit kombinierten Verhütungpräparaten. Dieser Artikel befasst sich mit Neuerungen der Kontrazeptionsentwicklung im letzten Jahr und den aktuellen Zahlen zum Thromboserisiko. Auf einen wichtigen Fortschritt in Gestalt der nach so langer Forschung nun erfolgreich bis zur Marktreife entwickelten Pille mit einem natürlichen Östrogen (Qlaira®), deren metabolische Effekte und das mit dieser Pille assoziierte Blutungsmuster wird ausführlicher eingegangen.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich  
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-44481>  
Journal Article

Originally published at:

Merki-Feld, G S (2010). Kontrazeption: 50 Jahre Pille : Ein Update zum Jubiläum. Leading Opinions. Medizin für die Frau, (2):22-24.



G. Merki-Feld, Zürich

## Kontrazeption: 50 Jahre Pille Ein Update zum Jubiläum

In der Schweiz verhüten heute etwa 35% der Frauen im fertilen Alter mit kombinierten Verhütungspäparaten. Dieser Artikel befasst sich mit Neuerungen der Kontrazeptionsentwicklung im letzten Jahr und den aktuellen Zahlen zum Thromboserisiko. Auf einen wichtigen Fortschritt in Gestalt der nach so langer Forschung nun erfolgreich bis zur Marktreife entwickelten Pille mit einem natürlichen Östrogen (Qlaira®), deren metabolische Effekte und das mit dieser Pille assoziierte Blutungsmuster wird ausführlicher eingegangen.

### Historische Entwicklung

Die Zulassung der ersten Verhütungspille auf dem Markt vor 50 Jahren war ein spektakuläres Ereignis. Trotz Euphorie erfolgte bald eine gewisse Ernüchterung durch die Beobachtung, dass die Verhütungspille auch mit Risiken wie Thrombose oder Herzinfarkt assoziiert war. Diese Risiken resultierten aus dem stark induzierenden Effekt des potenten Östrogens Ethinylestradiol auf die Leber, vor allem auf die Synthese von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren. Natürlich waren die ersten Pillen im Vergleich zu den heutigen wesentlich höher dosiert. Schon Anfang der 70er-Jahre hatte man realisiert, dass die Reduktion der Ethinylestradioldosis die Inzidenz unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse unter der Einnahme der Pille senkt. Ebenfalls in den 70er-Jahren begannen die ersten Versuche, Ethinylestradiol durch das natürliche Östrogen Estradiol zu ersetzen, welches weniger Einfluss auf die Gerinnungsfaktoren haben sollte. Mit verschiedenen Kombinationen von Estradiol und Gestagen liess sich jedoch keine Zyklusstabilität erreichen, weil unter gleichzeitigem Einfluss der Pil-

lengestagene Estradiol im Endometrium sehr schnell metabolisiert wird zu Östron. Die proliferative Wirkung dieses Metaboliten auf das Endometrium reicht nicht aus, um das Endometrium aufrechtzuerhalten, sodass es während der Pilleneinnahme zu Blutungen kommt (Abb. 1). Die Entwicklung neuerer potenterer Gestagene (3. Generation, Abb. 2) erlaubte es zumindest, die Ethinylestradioldosis zu reduzieren. Damit und mit der zunehmenden Beachtung von möglichen Risikofaktoren reduzierte sich die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse mit kombinierten Ovulationshemmern weiter. Drospirenon, ein Spironolaktonderivat, ist als Gestagen der 4. Generation inzwischen

über 10 Jahre in diversen Kombinationspräparaten auf dem Markt. Neue epidemiologische Studien geben Aufschluss über das thromboembolische Risiko mit diesem Präparat im Vergleich zu den 2.- und 3.-Generations-Gestagenen. Die spironolaktonähnliche Struktur des Gestagens liess schon früh vermuten, dass diese Pille einen positiven Einfluss haben könnte auf prämenstruelle Beschwerden. Sehr deutlich zeigt sich der Effekt nicht nur auf prämenstruelle Symptome, sondern auch auf die schwerere Störung premenstrual dysphoric disorder (PMDD) im kürzlich neu eingeführten Präparat Yaz®.<sup>1</sup> Die Verlängerung der Pilleneinnahme auf 24 Tage zusammen mit dem neuen Gestagen ist vermutlich ursächlich für diesen positiven Effekt.

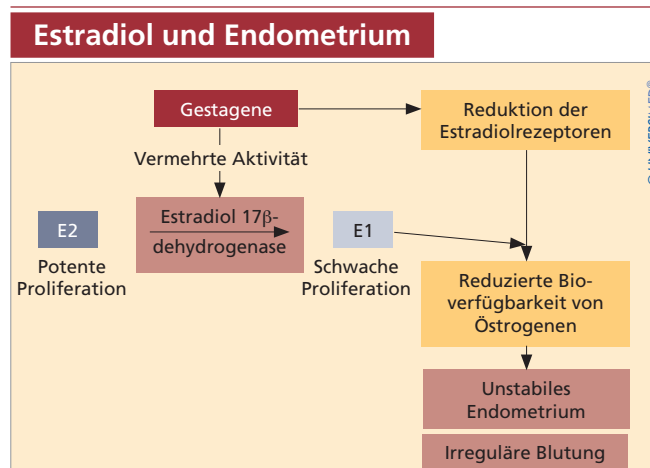


Abb. 1: Metabolisierung von Estradiol im Endometrium

### Wie viel Thrombose macht die Pille?

Zwei schwerwiegende Lungenembolien bei Teenagerinnen nach Neustart mit einer kombinierten Pille sorgten in der Schweiz für grosse Aufregung und entfachten erneut die Diskussion um Sicherheit und Risiken der Kombinationspillen, vor allem der Präparate, die erst einige Jahre auf dem Markt wa-

ren und zu denen noch keine epidemiologischen Daten vorlagen.

### Historisches

In den 90er-Jahren gab es bereits ähnliche Diskussionen im Zusammenhang mit dem Thromboembolierisiko von 2.- und 3.-Generations-Pillen (Abb. 2). Einige epidemiologische Studien wiesen darauf hin, dass die damals neueren 3.-Generations-Gestagene in den Pillen zu 1–2 Thrombosen mehr pro 10.000 Frauenjahre (FJ) führen. Diese Studien wurden vielfach kritisiert, da die Vergleichsgruppen nicht identisch waren hinsichtlich wichtiger Risiken, wie Anwendungsdauer der Pille (also Anzahl der Neustarter vs. Langzeitanwenderinnen), Gewicht, Familienanamnese usw. Da die Risikoerhöhung auf der venösen Seite minimal war und sich zudem tendenziell ein geringeres arterielles Risiko mit den neuen Präparaten zeigte, empfahlen Experten, bei der Pillenverschreibung offen zu sein für alle Mikropillen (Ethinylestradiolgehalt <35µg), da kein Präparatyp aufgrund der Daten als risikoärmer einzustufen war.<sup>2, 3</sup> Um das individuelle Risiko einer Frau für eine kardiovaskuläre Nebenwirkung zu reduzieren, ist eine gute Anamnese hinsichtlich vorhandener Risikofaktoren erheblich wichtiger als der Präparatyp.

### Neue Daten<sup>4–6</sup>

Neue Studien finden für junge Frauen, die keine Pillen anwenden, ein Thromboembolierisiko von 2–3 Ereignissen/10.000 FJ. Pilleneinnahme erhöht dieses Risiko um etwa den Faktor 3. Je nach Studie liegt somit die Inzidenz der venösen Thrombosen unter den modernen Mikropillen im Bereich zwischen 5 und 9 Ereignissen/10.000 FJ. Die neuen Studien zeigen auch, dass neue drospirenonhaltige Pillen im Risikobereich der 2.- und 3.-Generations-Präparate anzusiedeln sind. Das Thromboserisiko unter der Pille ist im ersten Anwendungsjahr am höchsten. Absolute Kontraindikationen stellen eine positive Familienanamnese und das Vorliegen einer Thrombophilie dar, die das Risiko um mehr als das 10-Fache erhöhen können. Das Thromboserisiko unter der Pille ist im Zusammenhang mit Nikotin, zunehmendem Alter und Adipositas erhöht. Dies gilt es bei der Verschrei-

## Gestagene zur Kontrazeption

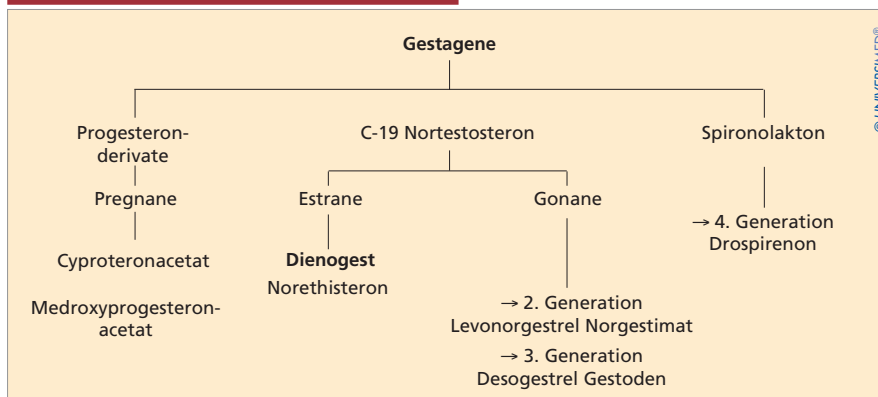


Abb. 2: Übersicht über die wichtigsten Gestagene in der Kontrazeption

bung zu beachten. Um Fehlinterpretationen epidemiologischer Studien zu vermeiden, ist darauf zu achten, dass in den Vergleichsgruppen gleich viele Neustarter sind – oder zumindest die Resultate entsprechend einem solchen Bias korrigiert werden.

Vor Pillenverschreibung sollten Frauen auf das mögliche Thromboserisiko hingewiesen werden und eine ausführliche Risikoanamnese sollte erhoben werden. Für Frauen mit erhöhtem Risiko sind Gestagenmethoden oder Intrauterinpe-sare eine Alternative mit hoher Verhütungssicherheit. Neben dem thromboembolischen Risiko ist zu beachten, dass die Pille auch das Risiko für arterielle Ereignisse erhöhen kann. Dies gilt besonders für Frauen im Alter >35 Jahre oder >30 Jahre, wenn weitere Faktoren wie Rauchen, Migräne, Hyperlipidämie, Hypertonie als Risiko bestehen. Kombinierte Pflaster oder Vaginalringe sind mit den gleichen Risiken assoziiert wie orale Kombinationspräparate.

### Die erste Pille mit natürlichem Östrogen

In mehreren europäischen Ländern wurde im letzten Jahr die erste Pille mit einem natürlichen Östrogen zugelassen. Qlaira® enthält Estradiolvalerat (EV) und Dienogest in einem vierphasigen Regime mit einer Pilleneinnahmedauer von 26 Tabletten pro Zyklus (Abb. 3).

### 4-Phasen-Schema und ein neues Gestagen

Wie bereits erwähnt, war es bisher ein Problem, mit einer Pille mit einem natürlichen Östrogen eine vernünftige Zyklusstabilität zu erreichen. 90% der Frauen empfinden irreguläre Blutungen als störend. Hinter dem Vierphasenschema von Qlaira steht die Idee, den natürlichen Zyklus zu imitieren, indem zunächst mit einer etwas höheren Östrogendosis in den ersten 2 Tabletten der Endometriumsaufbau initiiert wird, wonach in der Folge mit steigenden Gestagendosen bei etwas

## Qlaira

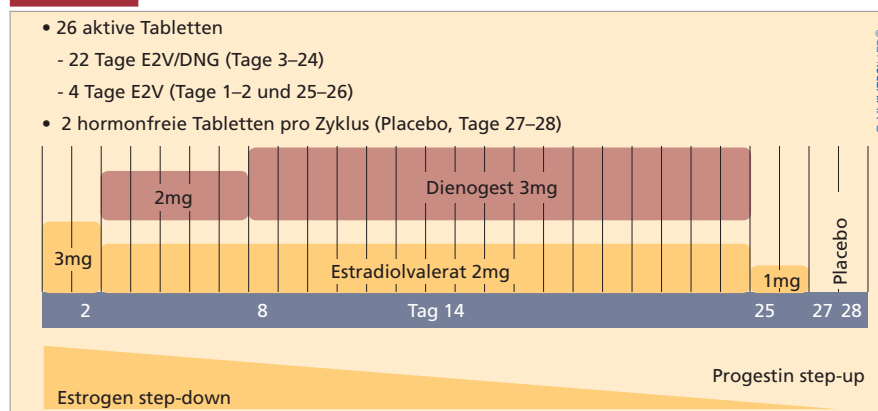


Abb. 3: 4-Phasen-Schema von Qlaira (nach Endrikat, J Contraception 2008; 78: 218ff)

## Praktische Anwendung von Qlaira

• Beachtung der für Verhütungshormone üblichen Kontraindikationen
• Ausführliche Risikoanamnese
• Information der Patientin über das 4-Phasen-Schema, welches wichtig ist für die Zyklusstabilität mit dem natürlichen Östrogen
• Information über mögliche Änderung des Blutungsmusters: gelegentlich Ausbleiben der Abbruchblutung oder auch Zwischenblutung
• Neustart am 1. Zyklustag
• Wechsel von kombiniertem Präparat: 1. Tag nach der letzten hormonhaltigen Pille
• Wechsel von Gestagenpräparat: ohne Pause + zusätzlich 9 Tage Barrieremethode
• Neustart nach Abort: sofort möglich
• Vergessen der Pille ⇒ abhängig von Einnahmephase (s. Packungsbeilage)

Tab.

niedrigerer EV-Dosierung ein stabiles Endometrium aufrechterhalten wird. Die letzten zwei EV-Tabletten führen zu einem sachten Hormonabfall am Ende des Zyklus, der sich gut auf die Verträglichkeit bei hormonempfindlichen Frauen auswirkt und bei sehr kurzer Pillenpause von nur 2 Tagen die Intensität der Abbruchblutung reduziert. Mit diesem Schema wurde bei guter Zyklusstabilität eine sichere Ovulationshemmung erreicht (Tab.).<sup>7, 8</sup> Dienogest ist das Gestagen in der Kontrazeption mit dem stärksten atrophisierenden Effekt auf das Endometrium, was die Rate an möglichen Zwischenblutungen reduziert. Zudem ist sein antiandrogenes Potenzial als Benefit in der Kontrazeption erwünscht. Die antiandrogene Wirkung ist etwas stärker als die des Drospirens.

### Blutungsmuster<sup>9</sup>

Das Blutungsmuster unter der Estradiolvaleratpille wurde bei mehr als 350 Frauen über 7 Zyklen dokumentiert im Vergleich zu einer Mikropille mit Levonorgestrel. Eine Abbruchblutung in der Pillenpause trat in etwa 80% der Zyklen auf. Es ist daher wichtig, Patientinnen vor Verschreibung darüber zu informieren, dass bei etwa 1/5 der Pillenzyklen die Blutung ausbleiben kann. Der grösste Teil der Anwenderinnen hat dann wieder eine Blutung im folgenden Pillenzyklus. Noch wichtiger war die Klärung der Frage der Anzahl von Zwischenblutungen während der Einnahme von Qlaira. Die Daten zeigen, dass Zwischenblutungen nur bei 14% der Anwenderinnen innerhalb eines Zyklus auftraten, vor allem im ersten Einnahmezyklus (Vergleichspräparat mit Ethinylestradiol 12%). Dauer und Intensität der Abbruchblutung waren wie erwartet ge-

ringer im Vergleich zum EE-Präparat.

### Kontrazeptive Sicherheit und Verträglichkeit<sup>10</sup>

Der Pearl-Index bei jungen Frauen liegt bei korrekter Anwendung von Qlaira bei 0,4. Typische hormonbedingte Nebenwirkungen traten eher selten auf: Brustspannen 3%, Kopfschmerzen 1,9%, Gewichtszunahme 1,5%. Die meisten Frauen fühlten sich wohl während der Einnahme (71%), während knapp 10% sich psychisch eher schlechter und knapp 20% sich psychisch besser fühlten als zuvor.

### Metabolische Effekte

Grosse Hoffnungen setzte man darauf, dass die Pille mit dem natürlichen Östrogen metabolisch neutraler sei als Präparate mit Ethinylestradiol. Die Effekte auf hämostatische Parameter erscheinen klinisch nicht relevant, wobei erst epidemiologische Daten nach Jahren zeigen können, ob diese Pille bei gesunden Frauen tatsächlich zu weniger Thrombosen führt.<sup>11</sup> Das Lipidprofil stellte sich günstiger dar als unter einer Kombinationspille mit Levonorgestrel. Zu erwähnen bleibt aber, dass trotz günstigen Effekts auf HDL-Cholesterin und Lipoprotein (a) die Triglyzeride im ähnlichen Mass wie bei anderen Pillen ansteigen.

### Zusammenfassung

In den 50 Anwendungsjahren der Verhütungspille kam es zu wesentlichen Verbesserungen der Präparate durch Reduktion der Ethinylestradioldosis, Entwicklung neuer Gestagene und Entwicklung einer zyklusstabilen Pille mit einem natürlichen Östrogen. Dennoch erhöhen auch moderne Präparate bei Frauen mit bestimmten Risikokonstellationen das

Risiko für eine Thrombose oder ein arterielles Ereignis. Hier sind andere Antikonzeptionsformen vorzuziehen. Das Spektrum an modernen niedrigdosierten Präparaten erlaubt es, für die individuelle Patientin und ihre gynäkologischen Probleme die Benefits der verschiedenen Präparate optimal einzusetzen. Präparate mit natürlichen Östrogenen haben weniger metabolische Effekte als solche mit Ethinylestradiol.

### Referenzen:

- <sup>1</sup> Pearlstein TB et al: Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72(6): 414-21
- <sup>2</sup> Farmer RD et al: A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(6): 580-90
- <sup>3</sup> Heinemann LA et al: Venous thromboembolism and oral contraceptive use: a methodological study of diagnostic suspicion and referral bias. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(3): 183-91
- <sup>4</sup> Lidegaard O et al: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890
- <sup>5</sup> Dinger JC et al: The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007 May; 75(5): 344-54
- <sup>6</sup> van Hylckama Vlieg A et al: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921
- <sup>7</sup> Zeun S et al: Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14(3): 221-32
- <sup>8</sup> Endrikat J et al: Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 2008; 78(3): 218-25
- <sup>9</sup> Ahrendt HJ et al: Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80(5): 436-44
- <sup>10</sup> Palacios S et al: Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149(1): 57-62
- <sup>11</sup> Hoy SM et al: Estradiol valerate/dienogest: in oral contraception. *Drugs* 2009; 69(12): 1635-46

Autorin: PD Dr. med. Gabriele Merki-Feld  
 Korrespondenzadresse:  
 PD Dr. med. Gabriele Susanne Merki-Feld  
 Leiterin Kontrazeption und Adoleszenz  
 Sprechstunde für hormonelle Migräne  
 Klinik für Reproduktions-Endokrinologie  
 UniversitätsSpital Zürich  
 gabriele.merki@usz.ch  
 fch100200